



Der fFN- Enzymimmunassay  
für fetales Fibronectin und der  
Rapid fFN™ Test  
für das TLiQ® System

## **INFORMATIONEN FÜR ÄRZTE UND KLINIKPERSONAL EIN TEST ZUR BEURTEILUNG DES FRÜHGEBURTSRISIKOS**

Dieser Prospekt wurde von Hologic, Inc. erstellt, damit Sie sich mit der klinischen Auswertung des Enzymimmunassays für fetales Fibronectin (fFN) oder des Rapid fFN Tests für das TLiQ®-System vertraut machen können. In Zusammenhang mit anderen klinischen Informationen wird der Nachweis für fetales Fibronectin in zervikovaginalen Sekretionen bei Frauen mit mutmaßlichen Frühwehen und bei Frauen, die sich einer routinemäßigen Vorgeburtsbetreuung unterziehen, Ihnen und Ihren Patientinnen wichtige Informationen hinsichtlich ihrer Schwangerschaft und auch dem Risiko einer Frühgeburt vermitteln. Zusätzliche Exemplare dieses Prospekts erhalten Sie auf Anfrage unter +49 (0)69 6605937-0.

### **VERWENDUNGSZWECK**

Der fFN-Enzymimmunassay und der Rapid fFN Test für das TLiQ -System sind Mittel, die zur Beurteilung des Frühgeburtsrisikos in  $\leq 7$  oder  $\leq 14$  Tagen nach der zervikovaginalen Probenahme bei schwangeren Frauen mit Anzeichen und Symptomen von vorzeitigen Frühwehen, intakten amniotischen Membranen und einer minimalen Dilatation der Zervix ( $< 3$  cm) angewendet werden, wobei die Probenahme zwischen der 24. SSW +0 Tagen und der 34. SSW 34 +6 Tagen erfolgt.

Die negativen Vorhersagewerte des fFN Enzymimmunassays von 99,5% und 99,2% für eine Geburt in  $\leq 7$  und  $\leq 14$  Tagen machen es sehr wahrscheinlich, dass eine Geburt in diesen Zeiträumen nicht erfolgen wird. Zusätzlich bedeuten positive Vorhersagewerte von 12,7% bzw. 16,7% für eine Geburt in  $\leq 7$  und  $\leq 14$  Tagen eine 4-fach höhere Zuverlässigkeit gegenüber der Prognostik einer Geburt ohne Testinformationen.

Diese Produkte werden in Zusammenhang mit anderen klinischen Informationen als Hilfsmittel bei der Untersuchung des Frühgeburtsrisikos in  $\leq 34$  SSW +6 Tagen angewendet, wobei während eines routinemäßigen pränatalen Arzttermins zwischen der 22. SSW +0 Tagen und der 30. SSW +6 Tagen bei Frauen mit einer Einzelschwangerschaft eine zervikovaginale Probe vorgenommen wird. Der negative Vorhersagewert des fFN-Enzymimmunassays beträgt zwischen 96,4% und 97,9%, wodurch es sehr wahrscheinlich ist, dass es in diesen Zeiträumen nicht zu einer Geburt kommen wird. Der positive Vorhersagewert für eine Geburt in  $\leq 34$  SSW +6 Tagen liegt zwischen 13,3% und 31,7%, was im Vergleich zu einer Vorhersage ohne Testergebnis eine 4-7-fach höhere Zuverlässigkeit in der Vorhersage einer Geburt bedeutet.

Die klinische Nützlichkeit des Echtzeit-fFN-Testergebnisses, das durch den Rapid fFN Test schnell verfügbar ist, stellt eine bedeutende und dringend notwendige Verbesserung der Behandlung von vorzeitigen Wehen dar, welche zu einer Frühgeburt führen können.

## **FRÜHGEBURT: DAS KLINISCHE DILEMMA**

Von den ungefähr 650.000 Geburten pro Jahr in Deutschland sind etwa 53.000 Frühgeburten. Frühgeburten werden vom American College of Obstetricians and Gynecologists als Geburt vor der 37. SSW definiert, sind für einen Großteil der nicht chromosomalen Morbidität und Mortalität verantwortlich (1–4). Symptome einer bevorstehenden Frühgeburt sind Geburtswehen, Änderungen des vaginalen Ausflusses, vaginale Blutung, Rückenschmerzen, Unbehagen im Unterleib, Beckendruck und Krämpfe. Zu den diagnostischen Methoden zur Identifizierung einer bevorstehenden Frühgeburt gehören die Überwachung der Aktivität der Gebärmutter und eine Zervixuntersuchung, wodurch die Größenverhältnisse der Zervix ermittelt werden können. Diese Methoden haben ihre Grenzen, da eine minimale Dilatation der Zervix (<3 Zentimeter) und eine Aktivität der Gebärmutter normalerweise anzutreffen sind und es sich hierbei nicht unbedingt um eine Diagnose einer bevorstehenden Frühgeburt handelt (5, 12, 14). Obwohl mehrere biochemische Serummarker untersucht wurden, kommt keiner davon für praktische klinische Anwendungen in Frage (6, 7). Zervikovaginales fetales Fibronectin, das durch einen ELISA-Test (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) oder Rapid fFN Test ermittelt wird, hat sich bei der praktischen klinischen Anwendung als hilfreich erwiesen.

## **FETALES FIBRONEKTIN: VORHANDEN AN DER MATERNAL-FETALEN MATRIX**

Fetales Fibronectin, eine Isoform des Fibronectins, ist ein wichtiger Bestandteil der extrazellulären Matrix der Membranen der Fruchtblase. Fetales Fibronectin unterscheidet sich von anderen Fibronectinarten durch das Vorliegen eines bestimmten Bereichs, der III-CS-Bereich genannt wird. Wissenschaftler haben einen monoklonalen Antikörper, FDC-6, entwickelt, der diesen III-CS-Bereich des fetalen Fibronectins erkennt (8–10). Immunhistochemische Studien der Plazenta deuten darauf hin, dass das Fibronectin auf die extrazelluläre Matrix zwischen den maternalen und fetalen Schichten innerhalb der Gebärmutter beschränkt ist; diese Grenzfläche wird auch als choriodeziduale Zone bezeichnet (5, 11). Diese Studien deuten darauf hin, dass das fetale Fibronectin ein Produkt der extravillösen chorionischen Trophoblasten ist, welche die Peripherie der Fruchtblase bedecken und an der maternalen Dezidua des Uterus anhaften. Wegen der einzigartigen Lokalisierung des fetalen Fibronectins an der Plazenta und der Fruchtblase wurden mehrere Studien durchgeführt, um die Beziehung zwischen der Expression von zervikovaginalem fetalem Fibronectin und einem Frühgeburtsrisiko zu untersuchen.

Das fetale Fibronectin ist in zervikovaginalen Sekretionen bei Frauen während der Schwangerschaft durch einen Immunassay mit monoklonalen Antikörpern nachweisbar. Das fetale Fibronectin steigt in den ersten 24 Schwangerschaftswochen in den zervikovaginalen Sekretionen an, nimmt jedoch bei normalen Schwangerschaften zwischen der 24. und 34. SSW ab. Die Bedeutung des Vorliegens in der Vagina innerhalb der ersten 24 SSW ist nicht bekannt. Es ist möglicherweise nur ein Anzeichen des normalen Wachstums der extravillösen Trophoblastenpopulation und der Plazenta. Ein fFN-Nachweis in zervikovaginalen Sekretionen zwischen der 24. und 34. abgeschlossenen SSW wird bei symptomatischen (5, 12–16) und asymptomatischen schwangeren Frauen (17–20) mit einer bevorstehenden Frühgeburt in Verbindung gebracht.

## **ZUSAMMENFASSUNG: FETALES FIBRONEKTIN ALS KLINISCHES HILFSMITTEL**

Zwei prospektive Studien wurden durchgeführt, um die Sicherheit und Effektivität des fFN-Enzymimmunassays als Risikofaktor für eine Frühgeburt nachzuweisen.

In der ersten Studie wurde festgestellt, dass die Expression von fetalem Fibronectin in vaginalen Sekretionen verwendet werden kann, um bei symptomatischen, schwangeren Frauen mit Anzeichen und Symptomen von Frühwehen das Risiko einer Frühgeburt in  $\leq 7$  oder  $\leq 14$  Tagen nach der Probenahme zu beurteilen (wie unter „Verwendungszweck“ beschrieben). In der selben Studie, an der 763 Frauen in 10 verschiedenen Prüfzentren teilgenommen haben, wurde festgestellt, dass die Expression von fetalem Fibronectin auch mit anderen klinischen

Tatsachen, z.B. Geburt in  $\leq 36$ . SSW (Frühgeburt) und Wohlbefinden des Neugeborenen, zusammenhängt. Ein positives fFN-Testergebnis deutet auf ein hohes Risiko einer Frühgeburt mit den dazugehörigen Konsequenzen für das Neugeborene hin. Im Gegensatz dazu deutet ein negatives fFN-Testergebnis meist auf eine fortgesetzte Schwangerschaft und eine termingerechte Geburt hin. Bei symptomatischen Frauen mit einem negativen fFN-Testergebnis beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Geburt  $\leq 7$  oder  $\leq 14$  Tage nach der Probenentnahme weniger als 1 %. Dadurch spricht ein negatives Ergebnis des fFN-Tests ohne weitere klinische Anzeichen für eine niedrige Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt. Dies sollte zusammen mit anderen Informationen betrachtet werden, um Entscheidungen hinsichtlich der Behandlung der Patientinnen zu treffen.

In einer weiteren klinischen Studie wurde festgestellt, dass die Expression von fetalem Fibronectin in zervikalen oder vaginalen Proben bei asymptomatischen schwangeren Patientinnen nach der 24. SSW einen Teil der schwangeren Frauen identifiziert, die letztendlich  $\leq 34$ . SSW + 6 Tagen gebären. Bei dieser Population von 2929 asymptomatischen schwangeren Frauen stand ein positives Ergebnis des zervikalen fFN-Tests nach der 24. SSW ungefähr mit einem 9-fachen Anstieg des Risikos einer Geburt  $\leq 34$ . SSW + 6 Tagen in Verbindung. Die Prävalenz einer Geburt  $\leq 34$ . SSW + 6 Tagen betrug 4,4 %, wobei der positive Vorhersagewert von 31,7 % bei einer zervikalen Probe im Vergleich zu einer Vorhersage ohne Testergebnis eine 7-fach höhere Zuverlässigkeit in der Vorhersage einer Geburt bedeutet. Von höherer Bedeutung ist, dass die zervikovaginale Expression von fetalem Fibronectin in ungefähr der 24. SSW, die Wahrscheinlichkeit einer vorzeitigen Frühgeburt um das 60-fache erhöht, d.h., Geburt  $< 28$ . SSW, bei der die Folgen für das Neugeborene schwerwiegend sein können. Auch deutet eine zervikovaginale Expression von fetalem Fibronectin bei einer Schwangerschaft zwischen der 22. SSW + 0 Tagen und der 30. SSW + 6 Tagen auf ein 4- bis 10-fach erhöhtes Risiko für eine Geburt  $\leq 34$ . SSW + 6 Tagen hin. Die Ergebnisse dieser Studie beweisen, dass der fFN-Enzymimmunoassay zusammen mit allen anderen klinischen Informationen angewendet werden sollte, um das Risiko einer Frühgeburt nach  $\leq 34$ . SSW + 6 Tagen bei schwangeren Patientinnen zwischen der 22. SSW + 0 Tagen und der 30. SSW + 6 Tagen so genau wie möglich zu bestimmen.

Eine dritte prospektive Studie mit 587 zervikovaginalen Proben von symptomatischen und asymptomatischen schwangeren Frauen bewies die Gleichwertigkeit des Rapid fFN Tests und des fFN-Enzymimmunoassays. Beide Tests stimmten zu 94,9 % überein (Kappa-Koeffizient = 0,81, 95 % Konfidenzintervall [0,75, 0,88] Tabelle 1).

**Tabelle 1**  
**Übereinstimmung des fFN-Enzymimmunoassays und des**  
**Rapid fFN Tests für das TLi®-System (n=587)**  
**bei symptomatischen und asymptomatischen Frauen**

	fFN-Enzymimmunoassay (+)	fFN-Enzymimmunoassay (-)	
Rapid fFN Test (+)	77	17	94
Rapid fFN Test (-)	13	480	493
	90	497	587

## FETALES FIBRONEKTIN: ERGEBNISSE DER KLINISCHEN STUDIE

### Beurteilung des Risikos bei symptomatischen Patientinnen

An zehn Prüfzentren in den USA wurde eine prospektive Studie mit 763 Schwangerschaften durchgeführt, um die Beziehung zwischen der vaginalen Expression von fetalem Fibronectin und Frühgeburten zu beurteilen. Der fFN-Enzymimmunassay wurde angewendet, um das Risiko einer Frühgeburt bei symptomatischen schwangeren Frauen zu bewerten, welche folgende Kriterien erfüllen:

- Für außerplanmäßige geburtshilfliche Untersuchung anwesend
- Hat folgende Anzeichen und Symptome einer bevorstehenden Frühgeburt:
  - Kontraktionen des Uterus (mit oder ohne Schmerzen)
  - Periodische Unterleibsschmerzen, dumpfe Rückenschmerzen, Beckendruck
  - Vaginale Blutung innerhalb des zweiten oder dritten Trimesters
  - Menstruationsähnliche Darmkrämpfe (mit oder ohne Durchfall)
  - Änderungen des vaginalen Ausflusses (Menge, Farbe oder Konsistenz)
  - Unbestimmtes unbehagliches Gefühl, welches als „nicht gut fühlen“ bezeichnet wird
- Dauer der Schwangerschaft zwischen 24 SSW +0 Tage und 34 SSW +6 Tage
- Intakte amniotische Membranen
- Minimale Dilatation der Zervix (<3 Zentimeter)

### Verhältnis zwischen dem fetalen Fibronectin und den Geburtsendpunkten

Die Sicherheit und Effektivität des fFN-Enzymimmunassays wurde bei einer Population von 763 schwangeren Patientinnen mit Anzeichen und Symptomen untersucht, die oft auf eine bevorstehende Frühgeburt hinweisen. Die Beziehung zwischen den Ergebnissen des fFN-Enzymimmunassays und des grundlegenden Geburtenendpunktes in  $\leq 7$  und  $\leq 14$  Tagen wird in Tabelle 2 dargestellt. Hinsichtlich Geburten in  $\leq 7$  Tagen betragen Sensitivität, Spezifität sowie positive und negative Vorhersagewerte des fFN-Enzymimmunassays 86,4 %, 82,3 %, 12,7 % bzw. 99,5 %. Für eine Geburt innerhalb  $\leq 14$  Tagen betragen Sensitivität, Spezifität und positive und negative prognostische Werte des fFN-Enzymimmunassays 83,3 %, 82,9 %, 16,7 % bzw. 99,2 %.

**Tabelle 2**  
**Sensitivität, Spezifität und positive und negative prognostische Werte des fFN-Enzymimmunassays für eine Geburt in  $\leq 7$  und  $\leq 14$  Tagen bei symptomatischen Frauen (n=763)<sup>a</sup>**

Geburt	n (%)	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	PPV (95 % KI)	NPV (95 % KI)
$\leq 7$ Tage	22 (2,9%)	86,4 % (66,4, 95,3)	82,3 % (79,4, 84,9)	12,7 % (4,2, 33,7)	99,5 % (98,7, 99,8)
$\leq 14$ Tage	30 (3,9%)	83,3 % (66,3, 93,7)	82,9 % (80,0, 85,4)	16,7 % (7,3, 33,7)	99,2 % (98,3, 99,6)

<sup>a</sup>Das Geburtenverhältnis wird bei jedem Endpunkt mit 763 als Nenner ausgerechnet

### Zusätzliche klinische Daten für symptomatische Patientinnen

Das Ergebnis des fFN-Enzymimmunassays wurde auch mit anderen klinischen Parametern in beziehung gesetzt, z.B. Geburt in  $\leq 36$ . SSW (Frühgeburt) und Wohlbefinden des Neugeborenen. Sensitivität, Spezifität sowie positive und negative Vorhersagewerte des fFN-Enzymimmunassays betragen bei der Geburt  $\leq 36$  SSW (162 oder 21,2 % der 763 Patientinnen gebären innerhalb  $\leq 36$  SSW) 41,3 %, 86,2 %, 44,7 % bzw. 84,5 %.

Das Verhältnis zwischen dem Ergebnis eines fFN-Tests und dem Wohlbefinden des Neugeborenen wird in Tabelle 3 angegeben.

**Tabelle 3**  
**Wohlbefinden des Neugeborenen bei**  
**symptomatischen Frauen stratifiziert nach Ergebnis des fFN-Tests<sup>a</sup>**

		fFN +	fFN –	p-Wert <sup>b</sup>
Gesamtzahl Patientinnen	n (%)	150 (19,7 %)	613 (80,3 %)	—
Gewicht Säugling (Gramm)	Durchschnitt	2804,0	3242,8	0,0001
	SA	776,2	582,7	
	n	154	636	
	Bereich	625–4280	835–5800	
Gewicht Säugling (Gramm)	<1500	11 (7,1 %)	6 (0,9 %)	0,00005
n (%)	<2500	57 (37,0 %)	69 (10,8 %)	<0,00001
Perinatale Morbidität	n (%)	18 (11,7 %)	22 (3,5 %)	0,0001
Atemnot				
Aufnahme in Neugeborenen-Intensivstation	n (%)	44 (28,6 %)	68 (10,7 %)	<0,000001
Krankenhaustage Neugeborenes		5,9±11,1	2,9±7,1	0,01

<sup>a</sup>Information zum Neugeborenen nur bei 753 der 763 Patienten verfügbar

<sup>b</sup>Der p-Wert wird berechnet, ohne „Unbekannt“ als Kategorie zu beachten

Die Anzahl an Patientinnen, Aufteilung der positiven Testergebnisse der fFN-Tests, Sensitivität und der Vorhersagewert eines positiven Tests für eine Geburt innerhalb ≤7 Tagen nach der Probenahme für symptomatische Frauen <32 SSW und ≥32 SSW wird in Tabelle 4 gezeigt. Das Verhältnis zwischen positiven Tests und der Sensitivität des fFN-Enzymimmunoassays ist bei Frauen vor und nach der 32. SSW gleich. Die Anzahl an symptomatischen Frauen, die eine ärztliche Hilfe benötigen, steigt mit der Dauer der Schwangerschaft stufenweise an, so wie die Anzahl an Geburten.

**Tabelle 4**  
**Aufteilung der symptomatischen Patientinnen**  
**und der fFN-Testergebnisse vor und nach der 32. SSW<sup>a</sup>**

EGAS <sup>a</sup> (Wochen)	Patientinnen N	fFN + <sup>b</sup> n (%)	Sensitivität (%) (fFN+/Geb. ≤7 Tage)	PPV (%) (Geb. ≤7 Tage/fFN+)
<32 SSW	483	91 (18,8 %)	8/9 (88,9 %)	8/91 (8,8 %)
≥32 SSW	280	59 (21,0 %)	11/13 (84,6 %)	11/59 (18,6 %)
GESAMT	763	150 (19,7 %)	19/22 (86,4 %)	19/150 (12,7 %)

<sup>a</sup>Geschätzte Schwangerschaftswoche bei der Probenahme

<sup>b</sup>fFN + = positives Testergebnis des fFN-Enzymimmunoassays

Die Fähigkeiten anderer klinischer Faktoren, das Risiko einer Frühgeburt zu bestimmen, wurden auch in dieser prospektiven Studie untersucht und mit dem fFN-Enzymimmunoassay verglichen. Die Sensitivität, Spezifität und positiven und negativen Vorhersagewerte und deren 95% Konfidenzintervalle hinsichtlich Geburten in ≤7 Tagen für den fFN-Enzymimmunoassay, die Dilatation der Zervix, die Aktivität der Gebärmutter, die vaginale Blutung und die aufsteigenden Genitaltraktinfektion (bakterielle Vaginose) werden in Tabelle 5 angegeben.

**Tabelle 5**  
**Sensitivität, Spezifität sowie positive und negative Vorhersagewerte**  
**für Risikofaktoren bei symptomatischen Frauen**

Risikofaktor	n	Positiver Test Definiert <sup>a</sup>	Sensitivität (95 % KI) <sup>b</sup>	Spezifität (95 % KI)	PPV (95 % KI)	NPV (95 % KI)
fFN-Enzym- immunassay	763	≥0,05 µg/mL	86,4 % (66,4 %, 95,3 %)	82,3 % (79,4 %, 84,9 %)	12,7 % (4,2 %, 33,7 %)	99,5 % (98,7 %, 99,8 %)
Aktivität der Gebärmutter	750	≥4 Kontraktionen/h	54,5 % (34,5 %, 73,1 %)	75,3 % (72,0 %, 78,3 %)	6,3 % (1,4 %, 24,3 %)	98,2 % (96,9 %, 98,9 %)
Dilatation der Zervix	757	> 1 cm	38,1 % (20,6 %, 59,4 %)	88,3 % (85,8 %, 90,4 %)	8,5 % (2,1 %, 27,9 %)	98,0 % (96,7 %, 98,8 %)
Vaginale Blutung	759	Jegliche Blutung	40,9 % (23,0 %, 61,6 %)	85,2 % (82,4 %, 87,6 %)	7,6 % (1,9 %, 26,3 %)	98,0 % (96,7 %, 98,7 %)
Aszend. Genital- traktinfektion	763	Bakterielle Vaginose	9,1 % (2,5 %, 27,8 %)	84,1 % (81,2 %, 86,5 %)	1,7 % (0,1 %, 17,6 %)	97,3 % (95,9 %, 98,2 %)

<sup>a</sup>Verwendeter Cutoff-Wert zur Definition eines positiven Testergebnisses zur Bestimmung der Sensitivität usw.

<sup>b</sup>95 % Konfidenzintervall (Untergrenze, Obergrenze)

### Beurteilung des Risikos bei asymptomatischen Patientinnen

Die Sicherheit und Effektivität des fFN-Enzymimmunassays als Risikofaktor für Frühgeburten nach ≤34 SSW + 6 Tagen wurde mit einer prospektiven Studie mit 2929 Einzelschwangerschaften in 10 Prüfzentren in den USA untersucht. Eine zervikale und vaginale Probe wurden zwischen der 22. SSW + 0 Tagen und der 30. SSW + 6 Tagen von asymptomatischen, schwangeren Frauen entnommen, die sich routinemäßiger vorgeburtlicher Betreuung unterzogen hatten.

### Verhältnis zwischen der Expression von fetalem Fibronektin und den Geburtsendpunkten

Grundsätzlicher Endpunkt dieser Studie war eine spontane Frühgeburt ≤34 SSW + 6 Tagen. Sekundäre Endpunkte waren Geburten <28 SSW, ascendierende Genitaltraktinfektion und der Gesundheitszustand des Neugeborenen. Von den 2929 Frauen in dieser Studie kam es bei 127 (4,4 %) zu einer Geburt ≤34 SSW + 6 Tagen und bei 19 (0,7 %) in <28 SSW. Von den 2915 zervikalen und 2922 vaginalen Proben, die zwischen 22 SSW + 0 Tagen und 24 SSW + 6 Tagen entnommen wurden, waren 82 (2,8 %) bzw. 101 (3,5 %) positiv auf fetales Fibronektin. Die Verhältnis zwischen dem Ergebnis des fFN-Enzymimmunassays und der Geburt <28 SSW und ≤34 SSW + 6 Tagen bei den vaginalen und zervikalen Proben, die bei dem Untersuchungstermin in der 24. SSW entnommen wurden, wird in Tabelle 6a dargestellt. Auf ähnliche Weise wurden bei dem Untersuchungstermin in der 26. SSW 2431 zervikale und 2435 vaginale Proben entnommen und 82 (3,4 %) bzw. 84 (3,4 %) fielen für fetales Fibronektin positiv aus. Das Verhältnis zwischen dem Ergebnis des fFN-Enzymimmunassays und der Geburt ≤34 SSW + 6 Tagen wird in Tabelle 6b dargestellt. Bei dem Untersuchungstermin in der 28. SSW wurden 2308 zervikale und 2312 vaginale Proben entnommen. Insgesamt hatten in den zervikalen und vaginalen Regionen 60 (2,6 %) bzw. 72 (3,1 %) Proben ein positives Ergebnis. Das Verhältnis zwischen dem Ergebnis des fFN-Enzymimmunassays beim Untersuchungstermin in der 28. SSW und der Geburt ≤34 SSW + 6 Tagen wird in Tabelle 6c dargestellt. Die Ergebnisse der fFN-Tests bei dem Untersuchungstermin in der 30. SSW fielen von den 2422 zervikalen und 2425 vaginalen Proben auf fetales Fibronektin bei 79 Fällen (3,3 %) bzw. 82 Fällen (3,4 %) positiv aus. Das Verhältnis zwischen dem Ergebnis des fFN-Enzymimmunassays beim Untersuchungstermin in der 30. SSW und der Geburt ≤34 SSW + 6 Tagen wird in Tabelle 6d dargestellt. Wenn fetales Fibronektin bei einer zervikalen oder vaginalen Probe zwischen der 22. SSW + 0 Tagen und der 30. SSW + 6 Tagen nachweisbar ist, wird so eine Untergruppe von Frauen ausfindig gemacht, bei denen das Risiko einer Geburt in ≤34 SSW und bei vielen sogar <28 SSW sehr hoch ist, was schwerwiegende Folgen für das Neugeborene haben kann.

**Tabelle 6a**  
**Verhältnis zwischen dem Ergebnis des zervikalen und vaginalen fFN-Tests**  
**bei dem Untersuchungstermin in der 24. SSW<sup>a</sup>**  
**und einer Geburt <28 SSW und ≤34 SSW + 6 Tagen (n=2929)**

Ergebnis	Geburt (n) <sup>b</sup>	Sensitivität % (95 % KI) <sup>c</sup>	Spezifität % (95 % KI)	PPV % (95 % KI)	NPV % (95 % KI)	Relatives Risiko (95 % KI)
Zervikal (n=2915) <sup>d</sup>						
<28 SSW	19	63,2% (41,0, 80,9)	97,6% (96,9, 98,1)	14,6% (4,9, 36,2)	99,8% (99,5, 99,9)	59,2 (23,9, 146,5)
≤34 SSW	127	20,5% (14,9, 28,3)	98,0% (97,4, 98,5)	31,7% (24,2, 40,2)	96,4% (95,6, 97,0)	8,9 (6,1, 12,9)
Vaginal (n=2922) <sup>e</sup>						
<28 SSW	19	63,2% (41,0, 80,9)	96,9% (96,2, 97,5)	11,9% (3,5, 33,1)	99,7% (99,4, 99,8)	47,9 (19,2, 119,0)
≤34 SSW	127	18,9% (13,0, 26,5)	97,2% (96,6, 97,8)	23,8% (17,2, 31,9)	96,3% (95,5, 97,0)	6,5 (4,4, 9,7)

<sup>a</sup>Untersuchungstermin in der 24. SSW bezieht sich auf eine Schwangerschaftszeit von 22 SSW + 0 Tagen bis 24 SSW + 6 Tagen unter asymptomatischen Frauen.

<sup>b</sup>Geburt ≤34 SSW + 6 Tage

<sup>c</sup>95 % Konfidenzintervall (Untergrenze, Obergrenze)

<sup>d</sup>n= 82 positive Ergebnisse des zervikalen fFN-Enzymimmunassays bei dem Untersuchungstermin in der 24. SSW

<sup>e</sup>n= 101 positive Ergebnisse des vaginalen fFN-Enzymimmunassays bei dem Untersuchungstermin in der 24. SSW

**Tabelle 6b**  
**Verhältnis zwischen dem Ergebnis des zervikalen und vaginalen fFN-Tests bei dem**  
**Untersuchungstermin in der 26. SSW<sup>a</sup> und einer Geburt ≤34 SSW + 6 Tagen (n=2435)**

Ergebnis	Geburt (n) <sup>b</sup>	Sensitivität % (95 % KI) <sup>c</sup>	Spezifität % (95 % KI)	PPV % (95 % KI)	NPV % (95 % KI)	Relatives Risiko (95 % KI)
Zervikal (n=2431) <sup>d</sup>						
≤34 SSW	90	20,0% (13,5, 29,9)	97,3% (96,5, 97,8)	22,0% (14,6, 31,6)	96,9% (95,6, 97,1)	7,2 (4,5, 11,4)
Vaginal (n=2435) <sup>e</sup>						
≤34 SSW	91	18,7% (11,9, 27,9)	97,1% (96,3, 97,7)	20,2% (13,2, 29,6)	96,9% (96,1, 97,5)	6,4 (4,0, 10,4)

<sup>a</sup>Untersuchungstermin in der 26. SSW bezieht sich auf eine Schwangerschaft von 25 SSW + 0 Tagen bis 26 SSW + 6 Tagen bei asymptomatischen Frauen.

<sup>b</sup>Geburt ≤34 SSW + 6 Tage

<sup>c</sup>95 % Konfidenzintervall (Untergrenze, Obergrenze)

<sup>d</sup>n= 82 positive Ergebnisse des zervikalen fFN-Enzymimmunassays bei dem Untersuchungstermin in der 26. SSW

<sup>e</sup>n= 84 positive Ergebnisse des vaginalen fFN-Enzymimmunassays bei dem Untersuchungstermin in der 26. SSW

**Tabelle 6c**  
**Verhältnis zwischen dem Ergebnis des zervikalen und vaginalen fFN-Tests bei dem Untersuchungstermin in der 28. SSW<sup>a</sup> und einer Geburt ≤ 34 SSW + 6 Tagen (n=2312)**

Ergebnis	Geburt (n) <sup>b</sup>	Sensitivität % (95 % KI) <sup>c</sup>	Spezifität % (95 % KI)	PPV % (95 % KI)	NPV % (95 % KI)	Relatives Risiko (95 % KI)
Zervikal (n=2308) <sup>d</sup>						
≤34 SSW	76	10,5% (5,4, 19,4)	97,7% (96,9, 98,2)	13,3% (7,4, 22,7)	97,0% (92,3, 97,6)	4,4 (2,2, 8,8)
Vaginal (n=2312) <sup>e</sup>						
≤34 SSW	75	17,3% (10,4, 27,4)	97,4% (96,6, 97,9)	18,1% (13,3, 32,8)	97,2% (97,2, 98,4)	6,5 (3,8, 11,3)

<sup>a</sup>Untersuchungstermin in der 28. SSW bezieht sich auf eine Schwangerschaft von 27 SSW + 0 Tagen bis 28 SSW + 6 Tagen bei asymptomatischen Frauen.  
<sup>b</sup>Geburt ≤34 SSW + 6 Tagen  
<sup>c</sup>95 % Konfidenzintervall (Untergrenze, Obergrenze)  
<sup>d</sup>n= 60 positive Ergebnisse des zervikalen fFN-Enzymimmunoassays bei dem Untersuchungstermin in der 28. SSW  
<sup>e</sup>n= 72 positive Ergebnisse des vaginalen fFN-Enzymimmunoassays bei dem Untersuchungstermin in der 28. SSW

**Tabelle 6d**  
**Verhältnis zwischen dem Ergebnis des zervikalen und vaginalen fFN-Tests bei dem Untersuchungstermin in der 30. SSW<sup>a</sup> und einer Geburt ≤34 SSW + 6 Tagen (n=2425)**

Ergebnis	Geburt (n) <sup>b</sup>	Sensitivität % (95 % KI) <sup>c</sup>	Spezifität % (95 % KI)	PPV % (95 % KI)	NPV % (95 % KI)	Relatives Risiko (95 % KI)
Zervikal (n=2422) <sup>d</sup>						
≤34 SSW	66	25,8% (16,8, 37,5)	97,4% (96,6, 97,9)	21,5% (13,3, 32,8)	97,9% (97,2, 98,4)	10,3 (6,2, 17,0)
Vaginal (n=2425) <sup>e</sup>						
≤34 SSW	66	16,7% (10,1, 26,2)	97,0% (96,2, 97,6)	13,4% (7,4, 22,4)	97,7% (97,0, 98,2)	5,7 (3,1, 10,5)

<sup>a</sup>Untersuchungstermin in der 30. SSW bezieht sich auf eine Schwangerschaft von 29 SSW + 0 Tagen bis 30 SSW + 6 Tagen bei asymptomatischen Frauen.  
<sup>b</sup>Geburt nach < 34 SSW + 6 Tagen  
<sup>c</sup>95 % Konfidenzintervall (Untergrenze, Obergrenze)  
<sup>d</sup>n= 79 positive Ergebnisse des zervikalen fFN-Enzymimmunoassays bei dem Untersuchungstermin in der 30. SSW  
<sup>e</sup>n= 82 positive Ergebnisse des vaginalen fFN-Enzymimmunoassays bei dem Untersuchungstermin in der 30. SSW

### Zusätzliche klinische Daten für asymptomatische Patientinnen

Das Verhältnis zwischen dem Ergebnis des zervikalen fFN-Enzymimmunoassays und der Geburt nach ≤34 SSW + 6 Tagen wurde mit anderen Risikofaktoren, die während des Untersuchungstermins in der 24. SSW untersucht wurden, verglichen. Zu anderen untersuchten Risikofaktoren gehören die eigene Wahrnehmung der Patientinnen zur Aktivität der Gebärmutter in den zwei vorherigen Wochen, die Dilatation der Zervix um ≥ 1 Zentimeter, das Auftreten einer vaginalen Blutung im zweiten Trimester, eine bakterielle Vaginose und mindestens eine vorherige Frühgeburt ≤34 SSW + 6 Tagen. Das Verhältnis zwischen diesen Risikofaktoren und der Geburt ≤34 SSW + 6 Tagen wird in Tabelle 7 erläutert. Mit Ausnahme der bakteriellen Vaginose steht jeder dieser Risikofaktoren mit einer Geburt ≤34 SSW + 6 Tagen in Zusammenhang.

**Tabelle 7**  
**Univariate Beziehung aller Risikofaktoren, die bei dem Untersuchungstermin in der 24. SSW<sup>a</sup> untersucht und erhoben wurden, mit einer Geburt ≤34 SSW + 6 Tagen bei asymptomatischen Frauen (n=2929)**

Risikofaktor	Pos. Test Definiert <sup>b</sup>	Sensitivität (95 % KI) <sup>c</sup>	Spezifität (95 % KI)	PPV (95 % KI)	NPV (95 % KI)	Rel. Risiko (95 % KI)
fFN-Immunoassay (Zervikal) n=2915	≥ 0,05 µg/mL nach 24 SSW	20,5% (14,9, 28,3)	98,0% (97,4, 98,4)	31,7% (24,2, 40,2)	96,4% (95,6, 97,0)	8,9 (6,1, 12,9)
fFN-Immunoassay (Vaginal) n=2922	≥ 0,05 µg/mL nach 24 SSW	18,9% (13,0, 26,5)	97,2% (96,6, 97,8)	23,8% (17,2, 31,9)	96,3% (95,5, 97,0)	6,5 (4,4, 9,7)
Aktivität der Gebärmutter n=2929	2 Wochen vorher bis zu 24 SSW	31,5% (23,4, 39,6)	83,1% (81,7, 84,5)	7,8% (5,5, 10,1)	96,4% (95,7, 97,1)	2,2 (1,5, 3,1)
Dilatation der Zervix n=2929	≥ 1 cm nach 24 SSW	45,7% (37,0, 54,3)	81,3% (79,8, 82,7)	9,9% (7,5, 12,4)	97,1% (96,4, 97,7)	3,4 (2,4, 4,7)
Vorh. Frühgeb. <sup>d</sup> n=1704	≤34 SSW	27,6% (19,3, 37,8)	88,4% (86,7, 89,8)	11,3% (6,2, 19,6)	95,8% (94,7, 96,7)	2,7 (1,7, 4,2)
Vaginale Blutung n=2929	2. Trim. Blutung	16,5% (10,1, 23,0)	90,9% (89,9, 92,0)	7,6% (4,5, 10,0)	96,0% (95,3, 96,8)	1,9 (1,2, 3,0)
Bak. Vag. <sup>e</sup> n=2900	PH, Hinweiszellen nach 24 SSW	29,4% (21,2, 37,0)	76,9% (75,6, 78,7)	5,5% (3,8, 7,2)	96,0% (95,2, 96,8)	1,4 (0,9, 2,0)

<sup>a</sup>Untersuchungstermin in der 24. SSW bezieht sich auf eine Schwangerschaft von 22 SSW + 0 Tagen bis 24 SSW + 6 Tagen bei asymptomatischen Frauen

<sup>b</sup>Cutoff zur Definition eines positiven Testergebnisses zur Bestimmung der Sensitivität usw.

<sup>c</sup>95 % Konfidenzintervall (Untergrenze, Obergrenze)

<sup>d</sup>Vorh. Frühgeb.: Vorherige Frühgeburt ≤34 SSW + 6 Tagen

<sup>e</sup>Bakt. Vag.: Bakterielle Vaginose bei dem Untersuchungstermin in der 24. SSW

Im Allgemeinen sind diese Risikofaktoren genauso sensitiv oder noch sensitiver und weniger spezifisch als die Testergebnisse des fFN-Enzymimmunoassays. Eine Anwendung des fFN-Enzymimmunoassays zusammen mit anderen Risikofaktoren in der 24. SSW identifiziert Frauen mit einem hohen Risiko einer Geburt ≤34 SSW + 6 Tagen und verringert die Anzahl an falsch-positiven Beobachtungen, die aufgrund anderer Risikofaktoren erfolgen. Zum Beispiel deuten die Ergebnisse in Tabelle 8 darauf hin, dass der positive Vorhersagewert der zervikalen Dilatation um ≥ 1 Zentimeter (9,9%) durch den zusätzlichen zervikalen fFN-Enzymimmunoassay gesteigert wird (40,0%). (Die Ergebnisse der vaginalen Proben ähneln sich sehr und werden hier nicht erwähnt.)

**Tabelle 8**  
**Prognostischer Wert der Kombination des Ergebnisses des zervikalen fFN-Tests mit der zervikalen Dilatation um  $\geq 1$  Zentimeter bei asymptomatischen Frauen**

Ergebnisse bei dem Untersuchungstermin in der 24. SSW <sup>a</sup>	n	Geburt $\leq 34$ SSW (n)	Geburt $\leq 34$ SSW (%)
Alle Patientinnen	2915	127	—
fFN+ <sup>b</sup>	82	26	31,7%
ZD $\geq 1$ cm <sup>c</sup>	583	58	9,9%
fFN-, ZD $< 1$ cm	2280	55	2,4%
fFN+, ZD $< 1$ cm	52	14	26,9%
fFN-, ZD $\geq 1$ cm	553	46	8,3%
fFN+, ZD $\geq 1$ cm	30	12	40,0%

<sup>a</sup>Untersuchungstermin in der 24. SSW bezieht sich auf eine Schwangerschaft von 22 SSW + 0 Tagen bis 24 SSW + 6 Tagen bei asymptomatischen Frauen.

<sup>b</sup>fFN+: Zervikaler fFN-Enzymimmunoassay ist positiv (+) ausgefallen

<sup>c</sup>ZD: Zervikale Dilatation

Eine vorherige Frühgeburt ist einer der stärksten Risikofaktoren bei einer Frühgeburt, jedoch handelt es sich bei ungefähr 50 % der Frühgeburten in den USA um Nulliparae. Tabelle 9 gibt das Verhältnis zwischen dem Ergebnis des fFN-Enzymimmunoassays und einer Geburt nach  $\leq 34$  SSW + 6 Tagen bei Nulliparae und Multiparae an, stratifiziert nach Historie einer vorherigen Frühgeburt. (Die Ergebnisse der vaginalen Proben ähneln sich sehr und werden hier nicht erwähnt.)

**Tabelle 9**  
**Verhältnis zwischen den zervikalen fFN-Testergebnissen, die bei dem Untersuchungstermin in der 24. SSW ermittelt wurden, und<sup>a</sup> einer Geburt nach  $\leq 34$  SSW + 6 Tagen bei Nulliparae und asymptomatischen Multiparae, stratifiziert nach Historie einer vorherigen Frühgeburt (n=2929)**

	fFN+ <sup>b</sup> n (%)	Frühgeburt <sup>c</sup> n (%)	Sensitivität (95% KI) <sup>d</sup>	Spezifität (95% KI)	PPV (95% KI)	NPV (95% KI)	Rel. Risiko (95% KI)
Nulliparae n=1211	29 (2,4%)	40 (3,3%)	25,0% (11,6, 38,4)	98,4% (97,7, 99,1)	34,5% (17,2, 51,8)	97,5% (96,6, 98,4)	13,6 (7,4, 25,1)
Multiparae n=1704	53 (3,1%)	87 (5,1%)	18,4% (10,3, 26,5)	97,7% (97,0, 98,4)	30,2% (17,8, 42,5)	95,7% (94,7, 96,7)	7,1 (4,4, 11,2)
Frühgeburt <sup>e</sup> n=212	8 (3,8%)	24 (11,3%)	20,8% (4,6, 37,1)	98,4% (96,6, 99,9)	62,5% (29,0, 96,0)	90,7% (86,7, 94,7)	6,7 (3,4, 13,3)
Keine Frühgeburten n=1492	45 (3,0%)	63 (4,2%)	17,5% (8,1, 26,8)	97,6% (96,8, 98,4)	24,4% (11,9, 37,0)	96,4% (95,4, 97,4)	6,8 (3,8, 12,1)

<sup>a</sup>Untersuchungstermin in der 24. SSW bezieht sich auf eine Schwangerschaft von 22 SSW + 0 Tagen bis 24 SSW + 6 Tagen bei asymptomatischen Frauen

<sup>b</sup>Ein positives Ergebnis des zervikalen fFN-Enzymimmunoassays bei dem Untersuchungstermin in der 24. SSW

<sup>c</sup>Frühgeburt nach  $\leq 34$  SSW + 6 Tagen

<sup>d</sup>95% Konfidenzintervall (Untergrenze, Obergrenze)

<sup>e</sup>Frühgeburt: Vorherige Frühgeburt nach  $\leq 34$  SSW + 6 Tagen

Das Verhältnis zwischen dem Ergebnis eines zervikalen fFN-Tests und dem Wohlbefinden des Neugeborenen wird in Tabelle 10 angegeben. (Ergebnisse der vaginalen Proben sind ähnlich und werden hier nicht angegeben.)

**Tabelle 10**  
**Wohlbefinden des Neugeborenen, stratifiziert nach dem Testergebnis des fFN-Tests, der bei dem Untersuchungstermin in der 24. SSW<sup>a</sup> bei asymptomatischen Frauen durchgeführt wurde**

		fFN +	fFN –	p-Wert
Neugeborene insgesamt <sup>b</sup>	n (%)	81 (2,8%)	2829 (97,2%)	—
Gewicht Säugling (Gramm)	Durchschnitt	2587	3175	0,0001
	SA	1127	617	
	n	81	2829	
	Bereich	220–4895	195–6390	
Gewicht Säugling (Gramm)				
n (%)				
	<1500	18 (22,2%)	52 (1,8%)	0,001
	<2500	31 (38,3%)	314 (11,1%)	0,001
Perinatale Morbidität	n (%)			
Atemnot		17 (21,0%)	68 (2,4%)	0,001
Neugeborenenensepsis		4 (4,9%)	13 (0,5%)	0,040
Nekrotisierende Enterocolitis		6 (7,4%)	7 (0,2%)	0,001
Aufnahme in Neugeborenen-Intensivstation	n (%)	24 (29,6%)	156 (5,5%)	0,001
Perinatale Mortalität	n (%)	6 (7,4%)	15 (0,5%)	0,001

<sup>a</sup>Ein Untersuchungstermin in der 24. SSW bezieht sich auf eine Schwangerschaft von 22 SSW + 0 Tagen bis 24 SSW + 6 Tagen bei asymptomatischen Frauen

<sup>b</sup>Informationen zu Neugeborenen nur bei 2913 Patientinnen mit der zervikalen Probe beim Untersuchungstermin in der 24. SSW erhältlich

## KLINISCHE SIGNIFIKANZ DES FETALEN FIBRONEKTINS

Die klinische Erfahrung mit dem fFN-Enzymimmunoassay ist auf empirische Studien begrenzt, die den Zusammenhang von Testergebnis und Wahrscheinlichkeit einer Geburt zeigen. Die klinische Erfahrung mit dem Rapid fFN Test ist auf empirische Konkordanz-Studien im Labor begrenzt. Es wurden bisher keine randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt, um die therapeutische Wirksamkeit des fFN-Enzymimmunoassays oder des Rapid fFN Tests zusammen mit anderen klinischen Informationen bezüglich einer bevorstehenden Frühgeburt zu ermitteln. Ohne diese Studien ist es nicht möglich, konkrete Behandlungsoptionen zu empfehlen.

### Vorgehensweise bei Frauen mit einem positiven fFN-Testergebnis

Bei symptomatischen schwangeren Frauen mit einem positiven fFN-Test ist das Risiko einer Geburt in  $\leq 7$  Tagen bzw.  $\leq 14$  Tagen nach Probenahme und für eine Frühgeburt  $\leq 36$  abgeschlossenen SSW höher. Bei asymptomatischen schwangeren Frauen mit einem positiven fFN-Test ist das Risiko für eine Geburt  $\leq 34$  SSW + 6 Tagen höher. Also erhöht ein positiver fFN-Test die Fähigkeit des Klinikers, eine Frühgeburt bei einer asymptomatischen schwangeren Population oder einer Population von schwangeren Frauen mit zweideutigen Symptomen vorherzusagen. Bei beiden Gruppen würde die Identifizierung des Risikos eine bessere Kontrolle und Betreuung von Patientinnen ermöglichen, die sonst klinisch unauffällig sind. Eine bessere Kontrolle und eine dazugehörige frühere Identifizierung weiterer klinischer Symptome würden zu einer früheren, effektiveren Therapie der behandelbaren Symptome führen. Letztendlich und vielleicht am wichtigsten ist, dass ein positives fFN-Testergebnis mit negativen Auswirkungen für das Neugeborene in Zusammenhang steht, vor allem mit dem Atemnotsyndrom. Also könnte eine vorzeitige Identifizierung des Risikos, besonders bei symptomatischen schwangeren Frauen, die Verabreichung einer Kortikosteroidtherapie verbessern, bevor die Wehen weiter fortschreiten und es zur Geburt kommt.

## **Vorgehensweise bei Frauen mit einem negativen fFN-Testergebnis**

Falls fetales Fibronektin bei zervikovaginalen Sekretionen nach 24 SSW nicht vorhanden ist, deutet dies auf eine Fortsetzung der Schwangerschaft hin. Bei symptomatischen schwangeren Frauen mit einem negativen fFN-Testergebnis bei einer Schwangerschaft zwischen 24 SSW und 34 SSW + 6 Tagen besteht eine Wahrscheinlichkeit  $< 1\%$  für eine Geburt in  $\leq 7$  oder  $\leq 14$  Tagen nach der Probenahme und ungefähr eine Wahrscheinlichkeit von ca.  $15\%$  für eine Geburt  $\leq 36$  abgeschlossenen SSW. Bei symptomatischen schwangeren Frauen würde ein negativer Test zu einer gezielteren Anwendung von Tokolytika führen, wodurch die Wahrscheinlichkeit maternaler und fötaler Toxizität durch diese Medikamente gesenkt wird und deren Einsatz auf einen Zeitpunkt verschoben werden kann, zu dem ihre Wirkung dringender benötigt wird. Bei asymptomatischen schwangeren Frauen mit einem negativen Testergebnis zwischen der 22. SSW + 0 Tagen und der 30 SSW + 6 Tagen beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Geburt  $\leq 34$  SSW + 6 Tagen  $2-4\%$ . Wenn der Test zwischen 22 SSW + 0 Tagen bis 24 SSW + 6 Tagen durchgeführt wurde, beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Geburt  $< 28$  SSW  $0,5\%$ . Eindeutig gebären die meisten Frauen, bei denen trotz eines negativen fFN-Tests eine Frühgeburt vorkommt, nach 34 vollständigen Wochen, wenn eine Morbidität unwahrscheinlich, aber möglich ist. Zusätzlich benötigen Frauen, besonders symptomatische Patientinnen mit negativen Ergebnissen, keine extremen Änderungen ihres Lebensstils, z.B. Bettruhe oder Arbeitseinschränkungen, was signifikante finanzielle, emotionale und soziale Auswirkungen haben kann. Es ist sehr wichtig, zu beachten, dass ein negativer fFN-Test die Möglichkeit einer Frühgeburt nicht ausschließt. Bei symptomatischen Patientinnen mit einem negativen fFN-Test besteht immer noch ein erhöhtes Risiko einer Frühgeburt, schon weil sie zu außerplanmäßigen Untersuchungen erscheinen, und bei asymptomatischen Patientinnen kann später in der Schwangerschaft ein nachweisbares Risiko auftreten, auch wenn der Test nach 24 SSW negativ ausfiel. Demnach sind die Aufklärung der Patientin und eine andauernde Überwachung weiterhin wichtige Bestandteile in der Behandlung der Patientin.

## **MECHANISMUS DER AUSSCHÜTTUNG DES FETALEN FIBRONEKTINS**

Der genaue Mechanismus, der beginnende Wehen und die Geburt bei Menschen auslöst, ist unbekannt, und deswegen ist es nicht möglich, einen Mechanismus zu beschreiben, wie das fetale Fibronektin in die zervikovaginalen Sekretionen gelangt. Immunhistochemische Studien haben gezeigt, dass sich fetales Fibronektin in der extrazellulären Matrix der maternal-fetalen Übergangzone befindet, welche auch choriodeziduale Zone genannt wird. Die Immunlokalisierung des fetalen Fibronektins in der Plazenta und der Fruchtblase, vor allem im unteren Teil der Gebärmutter, deutet darauf hin, dass das Fibronektin in die Scheide austritt oder „leckt“. Es bestehen zwei Möglichkeiten, die zum Auftreten von fetalem Fibronektin in zervikovaginalen Sekretionen führen können. Die erste Möglichkeit ist die mechanische Belastung, die durch die Kontraktionen der Gebärmutter und zervikale Veränderungen entsteht und eine choriodeziduale Trennung auslöst, die ein Austreten des fetalen Fibronektins aus der Übergangzone bewirkt. Zunehmende klinische Evidenz deutet auf eine zweite Möglichkeit hin, wobei eine lokalisierte Entzündung der choriodezidualen Übergangzone vorliegt, die wahrscheinlich von einer verborgenen, ascendierenden bakteriellen Infektion ausgelöst sein könnte, und eine maternale Wirtsabwehr fördert. Wenn der infektiöse Stimulus und die maternale Reaktion stark genug sind, könnte die sich entfaltende Entzündung eine Degradierung der choriodezidualen extrazellulären Matrix auslösen und die amniotischen Membranen schwächen. Über diesen Vorgang wurde in der Literatur diskutiert und dieser kann auf folgende Weise zusammengefasst werden: 1) eine ascendierende bakterielle Infiltration ausgehend vom unteren Genitaltrakt verursacht eine Rekrutierung von Leukozyten an die Dezidua und Membranen; 2) bakterielle und von Leukozyten abhängige Proteasen degradieren die choriodeziduale, extrazelluläre Matrix; 3) eine Degradierung der extrazellulären Matrix-Proteine bewirkt eine Extravasation des fetalen Fibronektins in die Vagina und, falls es sich um eine schwere Degradierung handelt, kann es zu einem vorzeitigen Riss der amniotischen Membranen kommen; 4) der selbe andauernde Entzündungsvorgang sorgt für eine Freisetzung von Prostaglandinen

und Zytokinen, was zu einer zervikalen Reifung und Wehen führt<sup>21–26</sup>. Daher hängt das Auftreten des fetalen Fibronektins in zervikovaginalen Sekretionen eher von mehreren Vorgängen ab, die mit der choriodezidualen Trennung und beginnenden Wehen in Verbindung stehen, unabhängig davon, ob der Stimulus infektiös oder mechanisch ist.

## **WARUM DIE PATIENTENPOPULATIONEN BEGRENZT SIND**

Der fFN-Enzymimmunassay und Rapid fFN Test haben zwei klinische Anwendungsbereiche. Bei der ersten Anwendung dient der Test als Unterstützung zur Ermittlung des Risikos einer Frühgeburt bei schwangeren Frauen mit Symptomen von Frühwehen, bei denen die amniotischen Membranen intakt sind und nur eine kleine zervikale Dilatation (< 3 Zentimeter) vorliegt. Der Test ist nicht zur Anwendung bei symptomatischen Frauen gedacht, bei denen eine fortgeschrittene zervikale Dilatation ( $\geq 3$  Zentimeter), ein Riss der amniotischen Membranen, eine zervikale Cerclage oder sichtbare Anzeichen mäßiger oder starker vaginaler Blutungen vorliegen. Normalerweise kommt es sofort zu einer Geburt, wenn die zervikale Dilatation 3 Zentimeter überschreitet oder die amniotischen Membranen gerissen sind. Deshalb sind zusätzliche Diagnostiktests normalerweise nicht notwendig, um das Risiko bei Frauen mit einer fortgeschrittenen zervikalen Dilatation oder einem Riss der amniotischen Membranen zu bestätigen. Eine mäßige oder starke vaginale Blutung ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine Frühgeburt und kann mit anderen schweren geburtshilflichen oder medizinischen Problemen in Verbindung stehen. Die klinische Behandlung sollte sich auf die Identifizierung des Ursprungs der Blutung anstatt auf die Beurteilung des Geburtsrisikos konzentrieren. Zurzeit sind nicht genügend Informationen vorhanden, um das Verhältnis zwischen einer vaginalen fFN-Expression und einer Geburt bei Frauen mit einer zervikalen Cerclage zu bestimmen.

Bei der zweiten Anwendung sollen der fFN-Enzymimmunassay und der Rapid fFN Test zusammen mit anderen klinischen Informationen angewendet werden, um das Risiko einer Frühgeburt  $\leq 34$  SSW + 6 Tagen zu beurteilen, wobei eine zervikovaginale Probe bei einem Routineuntersuchungstermin zwischen 22 SSW + 0 Tagen und 30 SSW + 6 Tagen entnommen wird. Der Test ist nur für schwangere Frauen während einer Einzelschwangerschaft geeignet, ungeachtet der Parität oder vorheriger Frühgeburten  $\leq 34$  SSW, 6 Tagen. Die Sicherheit und Effektivität des fFN-Enzymimmunassays oder des Rapid fFN Tests konnte bei asymptomatischen schwangeren Frauen, bei denen ein Risikofaktor einer Frühgeburt bekannt ist, z.B. Mehrlingsschwangerschaften, zervikale Cerclage oder Placenta previa, nicht bestätigt werden.

Bei symptomatischen und asymptomatischen Patientenpopulationen sollten der fFN-Enzymimmunassay oder der Rapid fFN Test im Zusammenhang mit anderen klinischen Informationen angewendet werden, z.B. Gebärmutterkontraktionen, zervikale Dilatation, aufsteigende Genitaltraktinfektion, vaginale Blutungen, geburtshilfliche Vorgeschichte usw., um das Risiko einer Frühgeburt zu beurteilen.

## **KANN FETALES FIBRONEKTIN ALS ALLEINIGER INDIKATOR ZUR BEURTEILUNG DES GEBURTSRISIKOS ANGEWENDET WERDEN?**

Der fFN Enzymimmunassay und der Rapid fFN Test sind objektive Tests, die als Hilfsmittel angewendet werden können, um das Risiko einer Frühgeburt bei symptomatischen und asymptomatischen schwangeren Frauen zu beurteilen. Der Nachweis von fetalem Fibronektin in zervikovaginalen Sekretionen sollte nicht als einziges beachtet werden, um das Risiko einer Frühgeburt zu beurteilen. Der fFN-Enzymimmunassay und Rapid fFN Test sollten im Zusammenhang mit anderen klinischen Tests und Informationen angewendet werden, um das allgemeine Risiko einer Frühgeburt zu beurteilen und eine geeignete Vorgehensweise bei den Patienten zu gewährleisten.

## PROBENENTNAHME

Die Probe sollte während einer Spekulumuntersuchung aus dem Fornix posterior entnommen werden. *Das Hologic Specimen Collection Kit ist das einzige Probenentnahmesystem, das hierfür geeignet ist.* Das mit einer Polyester Spitze versehene Stäbchen des Specimen Collection Kits sollte in die Scheide eingeführt werden und ungefähr 10 Sekunden lang in der Fornix posterior leicht rotiert werden, um zervikovaginales Sekret zu absorbieren. Nach Entnahme der Probe wird das Stäbchen vorsichtig aus der Scheide entfernt und in das Röhrchen mit Pufferlösung aus dem Specimen Collection Kit eingetaucht. Nur ein Abstrichstäbchen zur Probenentnahme pro Patientin verwenden. Bringen Sie dann auf dem Teströhrchen ein Etikett mit Namen der Patientin und weiteren Angaben zur Identifikation an.

Um das Ergebnis des fFN-Enzymimmunoassays oder des Rapid fFN Tests sicher auszuwerten, muss die Probe vor jeglichen Manipulationen, die die Zervix beeinflussen können, z.B. Koitus, digitale Zervixuntersuchung, vaginale Ultraschalluntersuchung, mikrobiologische Kultur der zervikalen Sekretionen oder Pap-Abstrich, entnommen werden. Das Testergebnis ist ungültig, wenn das Stäbchen durch Gleitmittel, Seifen oder Desinfektionsmittel verunreinigt wird, z.B. K-Y® Jelly Gleitmittel, Betadin® Desinfektionsmittel, Hexachlorophen, Monistat® Creme. Seifen oder Desinfektionsmittel können die Antikörper-Reaktion beeinflussen. Die Methode der Probenahme wird auch in der Packungsbeilage des Specimen Collection Kits beschrieben.

## FUNKTIONSPRINZIP DES fFN-ENZYMIMMUNASSAYS

Der fFN-Enzymimmunoassay ist ein Festphasen-ELISA-Test (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Während der Untersuchung werden die zervikovaginalen Proben in Mikrotitervertiefungen mit FDC-6, einem für fetales Fibronectin spezifischen monoklonalen Antikörper, inkubiert (5). Der daraus entstehende Antikörper-Antigen-Komplex wird gewaschen, um unspezifisches Bindungsmaterial zu entfernen, und reagiert dann mit einem enzymmarkierten Antikörper, der auf menschliches Fibronectin ausgerichtet ist. Nach der Bildung des Antigen-Antikörper-„Sandwichs“ wird die Mikrotitervertiefung gewaschen, um nicht gebundene markierte Antikörper zu entfernen, anschließend wird er mit einem Enzym-Substrat inkubiert. Ob sich fetales Fibronectin in der Probe befindet oder nicht, wird spektrophotometrisch bei einer Wellenlänge von 550 Nanometer festgestellt.

## FUNKTIONSPRINZIP DES Rapid fFN Tests FÜR DAS TLi<sub>Q</sub>® SYSTEM

Die Rapid fFN Kassette ist ein immunchromatographischer Lateral-Flow-Festphasen-Assay. Während des Tests fließen die zervikovaginalen Proben von einer absorbierenden Fläche mittels Kapillarwirkung über eine Nitrozellulose-Membran durch eine Reaktionszone mit an blaue Mikrosphären konjugierten monoklonalen Anti-fFN-Maus-Antikörpern. Das in der Membran eingebettete Konjugat wird durch den Fluss der Probe mobilisiert. Die Probe fließt dann durch einen Bereich mit polyklonalen Anti-Human-Fibronectin-Ziegenantikörpern, der die Fibronectin-Konjugatkomplexe bindet. Der Rest der Probe fließt durch einen Bereich mit polyklonalen Anti-Maus-IgG-Ziegenantikörpern, der die nicht gebundenen Fibronectin-Konjugatkomplexe bindet und damit eine Kontrolllinie erzeugt. Nach 20 Minuten Reaktionszeit werden die Stärken der Testlinie und Kontrolllinie mit dem TLi<sub>Q</sub> Analysator interpretiert.

Der TLi<sub>Q</sub>-Analysator wendet eine optische Reflexionstechnologie an, um ein digitalisiertes Format einer Rapid fFN Kassette zu erstellen. Die Daten werden anhand mehrerer Parameter analysiert, darunter ein Vergleich der Probedaten und der Kalibrierungsdaten. Der TLi<sub>Q</sub>-Analysator ermittelt eines der drei möglichen Testergebnisse: Positiv, negativ oder ungültig.

Zu der Betriebsmethode des TLi<sub>Q</sub>-Analysators gehört: 1) Einsetzen der Rapid fFN Kassette in den TLi<sub>Q</sub> Analysator; 2) Initialisieren des TLi<sub>Q</sub>-Analysators mit der Tastatur des Geräts; 3) Erfassen der Reflexionsdaten mit der TLi<sub>Q</sub> Analysator-Software; 4) Umwandeln der Rohdaten mit der TLi<sub>Q</sub> Analysator-Software in ein berichtbares Ergebnis.

Jedes Paket mit fFN-Schnelltestkassetten ist mit einem „Kalibrierungscode“ etikettiert, welcher bei jeder Kassettenserie einzigartig ist. Der Kalibrierungscode wird vom Hersteller bestimmt und

gibt den Referenzkalibrierungswert an. Der Referenzkalibrierungswert ist die Signalintensität bei 0,050 µg/mL fFN.

Die Analysesoftware konvertiert die Rohdaten des TLI<sub>IQ</sub>-Analysators in eines der drei möglichen Testergebnisse: positiv, negativ oder ungültig. Die Rohdaten werden mittels der Bestimmung der Intensität des Signals, das von der Patientenprobe abgeleitet wird, in ein Testergebnis konvertiert, und es wird ermittelt, ob die Signalintensität der Patientenprobe größer oder kleiner als die mit dem Referenzkalibrierungswert bestimmte Signalintensität ist oder den gleichen Wert hat.

Das Ergebnis wird als positiv angesehen, wenn die von der Patientenprobe abgeleitete Signalintensität größer als der mit dem Referenzkalibrierungswert bestimmte Wert ist oder den gleichen Wert hat. Das Ergebnis wird als negativ angesehen, wenn die von der Patientenprobe abgeleitete Signalintensität kleiner ist als der mit dem Referenzkalibrierungswert bestimmte Wert. Das Ergebnis wird als ungültig angesehen, wenn der Test nicht den internen Qualitätskontrollen entspricht.

Interne Kontrollen sind Teil des TLI<sub>IQ</sub>-Systems und werden bei jedem Test automatisch durchgeführt. Diese internen Kontrollen überprüfen auf 1) einen Schwellenwert des Signals in der Verfahrenskontrollposition, 2) einen geeigneten Probefluss durch die Rapid fFN Kasette, 3) das Ausbleiben einer Konjugataggregation (Kasette: Bestanden/Nicht bestanden) und 4) korrekte Funktion des Analysegerätes (Analysator: Bestanden/Nicht bestanden).

## **DEFINITION EINES POSITIVEN ODER NEGATIVEN TESTS**

### **Der fFN-Enzymimmunoassay**

Patientenproben mit einer höheren Absorption als die Absorption des positiven Referenzkalibrators (der 0,050 µg/mL fFN beinhaltet) oder den gleichen Werten werden als positiv für das Vorhandensein von fetalem Fibronektin angesehen. Patientenproben mit einer niedrigeren Absorption als die Absorption des positiven Referenzkalibrators werden als negativ für das Vorhandensein von fetalem Fibronektin angesehen.

### **Der Rapid fFN Test für das TLI<sub>IQ</sub>-System**

Patientenproben, deren Signalintensität höher ist als die mit dem Referenzkalibrierungswert bestimmte Intensität (0,050 µg/mL fFN) oder die gleichen Werte haben, werden als „positiv“ auf dem TLI<sub>IQ</sub>-Analysator erscheinen. Patientenproben, deren Signalintensität niedriger ist als die mit dem Referenzkalibrierungswert bestimmte Intensität (0,050 µg/mL fFN) werden als „negativ“ auf dem TLI<sub>IQ</sub>-Analysator erscheinen.

## **EINSCHRÄNKUNGEN**

Das Ergebnis des fFN-Enzymimmunoassays oder des Rapid fFN Tests sollte nicht als absoluter Beweis angesehen werden, dass eine Entwicklung gegeben ist oder nicht, in der eine Geburt in ≤7 Tagen nach der Probenahme bei einer symptomatischen Frau oder nach ≤34 SSW +6 Tagen bei einer asymptomatischen Frau erfolgen wird. Ein positives Ergebnis des fFN-Enzymimmunoassays oder des Rapid fFN Tests kann bei Patientinnen beobachtet werden, die einer zervikalen Störung ausgesetzt waren, die durch Ereignisse wie Geschlechtsverkehr, eine digitale Zervixuntersuchung oder eine vaginale Ultraschalluntersuchung usw. ausgelöst wurden. Das Ergebnis des fFN-Enzymimmunoassays oder des Rapid fFN Tests sollte immer in Zusammenhang mit Informationen, die sich aus der klinischen Untersuchung der Patientin ergeben, und anderen Diagnostikverfahren, wie z.B. zervikale mikrobiologische Kulturen, Untersuchung der Aktivität der Gebärmutter und Beurteilung anderer Risikofaktoren, angewendet werden.

- Eine Veränderung des hier beschriebenen Untersuchungsprotokolls kann zu fehlerhaften Ergebnissen führen.
- Die Untersuchung wurde für Proben aus der Fornix posterior oder dem ektozervikalen Bereich des äußeren Muttermunds optimiert. Aus anderen Bereichen stammende Proben sollten nicht angewendet werden.

- Die Sicherheit und Effektivität bei der Anwendung eines anderen Cutoffs als 0,050 µg/mL fFN wurde nicht untersucht.
- Untersuchungsinterferenzen durch eine der folgenden Komponenten können nicht ausgeschlossen werden: Spülungen, weiße Blutkörperchen, rote Blutkörperchen, Bakterien und Bilirubin.
- Infektionen konnten als störender Faktor bei der Bestimmung des Risikos einer Frühgeburt nicht ausgeschlossen werden.
- Derzeitig sind noch nicht genügend Informationen hinsichtlich der Beziehung der zervikovaginalen Expression von fetalem Fibronectin und einer Geburt bei asymptomatischen schwangeren Frauen mit HIV/AIDS vorhanden.
- Die Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden, wenn eine Probe bei einer Patientin mit einem nicht bestätigten Gestationsalter entnommen wurde.
- Testergebnisse sind schwer zu interpretieren, wenn die Probe Sperma beinhaltet oder wenn die Probe 24 Stunden nach dem Koitus entnommen wurde. Zwei durchgeführte Studien bestätigten, dass Geschlechtsverkehr und vorhandenes Sperma zu positiven Testergebnissen führen können. In der ersten Studie wurde fetales Fibronectin in 23% der postkoitalen vaginalen Proben bei 22 nicht schwangeren Frauen aufgefunden. In der zweiten Studie wurde fetales Fibronectin in 21 von 41 Spermaproben von gesunden männlichen Spermaspendern aufgefunden. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Sperma eine ausreichende Konzentration an fetalem Fibronectin beinhalten kann, um ein positives Testergebnis des fFN-Tests zu bewirken. Dennoch ist ein negatives Testergebnis gültig, auch wenn Patientinnen in der vorhergegangenen 24 Stunden Geschlechtsverkehr hatten.

## LITERATURANGABEN

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm Labor. Technical Bulletin, Number 133, October, 1989.
2. Creasy RK, Resnick R. Maternal and Fetal Medicine: Principles and Practice. Philadelphia: W.B. Saunders, Co.; 1989.
3. Creasy RK, Merkatz IR. Prevention of preterm birth: clinical opinion. *Obstet Gynecol* 1990;76 (Suppl 1):2S-4S.
4. Morrison JC. Preterm birth: a puzzle worth solving. *Obstet Gynecol* 1990;76 (Suppl 1):5S-12S.
5. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal DC, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *New Engl J Med* 1991;325:669-74.
6. Maymon R, Bahari C, Moroz C. Placental isoferitin measured by a specific monoclonal antibody as a predictive marker for preterm contraction outcome. *Obstet Gynecol* 1989;74:597-99.
7. Wasmoen TL, Coulam CB, Leiferman KM, Gleich GJ. Increases of plasma eosinophil major basic protein levels late in pregnancy predict onset of labor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:3029-32.
8. Matsuura H, Hakomori SI. The oncofetal domain of fibronectin defined by the monoclonal antibody FDC-6: its presence in fibronectins from fetal and tumor tissues and its absence in those from normal adult tissues and plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6517-21.
9. Matsuura H, Takio K, Titani K, Greene T, et al. The oncofetal structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6. Unique structural requirement for the antigen specificity provided by a glycosylhexapeptide. *J Biol Chem* 1988;263:3314-22.
10. Ruoslahti E. Fibronectin and its receptors. *Ann Rev Biochem* 1988;57:375-413.
11. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991;138:537-43.
12. Morrison JC, Allbert JR, McLaughlin BN, Whitworth NS, et al. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:538-42.

13. Inglis SR, Jeremias J, Kuno K, Lescale K, et al. Detection of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin 6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:5-10.
14. Iams J, Casal DC, Goodwin TM, Kreaden US, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:141-145.
15. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic sub-categories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1258-62.
16. Bartnicki J, Casal D, Kreaden US, Saling E, Vetter K. Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:971-74.
17. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, et al. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:798-804.
18. Leeson SC, Maresh MJA, Martindale EA, Mahmood T, et al. Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk asymptomatic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:48-53.
19. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, et al. The Preterm Prediction Study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:643-48.
20. Morrison JC, Naef RW, Botti JJ, Katz M, et al. Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity. *Obstet Gynecol* 1996;87:649-655.
21. Minkoff H. Prematurity: Infection as an etiologic factor. *Obstet Gynecol* 1983;62:137-144.
22. Romero R, Hobbins JC, Mitchell MD. Endotoxin stimulates prostaglandin E2 production by human amnion. *Obstet Gynecol* 1988;71:227-228.
23. Romero R, Drum S, Dinarello CA, Oyarzun E. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins* 1989;37:13-22.
24. Casey ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, MacDonald PC. Cachetin/tumor necrosis factor- $\alpha$  formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection induced preterm labor. *J Clin Invest* 1989;83:430-36.
25. McGregor JA, French JI, Lawellin D. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity. *Obstet Gynecol* 1987;69:167-74.
26. Sibelle Y, Lwebuga-Mukasa JS, Polomski L, Merrill WW, Ingbar DH, Gee JBL. An in vitro model for polymorphonuclear-leukocyte induced injury to an extracellular matrix: relative contribution of oxidants and elastase to fibronectin release from amniotic membranes. *Am Rev Resp Dis* 1986;134:134-140.

Das Rapid fFN Cassette Kit, das TLI<sub>IQ</sub>-System, die TLI<sub>IQ</sub> QCette, und das Probenahme-Kit und deren Anwendung unterliegen einem oder mehreren der folgenden Patente, die für Hologic, Inc. bzw. eine ihrer Tochtergesellschaften genehmigt oder lizenziert wurden: US-Patentnummern 4,894,326; 4,919,889; 5,096,830; 5,243,029; 5,281,522; 6,267,722; 6,394,952; 6,867,051; 6,936,476; Des. 432,244; Des. 434,153; entsprechende ausländische Patente und andere Patente sind angemeldet.

© 2009 Hologic, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

K-Y ist ein eingetragenes Warenzeichen von Johnson & Johnson.

Betadine ist ein eingetragenes Warenzeichen von Purdue Frederick.

Monistat ist ein eingetragenes Warenzeichen von Ortho Pharmaceuticals.

Hologic, Rapid fFN, TLI<sub>IQ</sub> und TLI<sub>IQ</sub> QCette und dazugehörige Logos sind Warenzeichen bzw. eingetragene Warenzeichen von Hologic, Inc. bzw. ihren Tochtergesellschaften in den USA und/oder anderen Ländern.

## **PRODUKTINFORMATIONEN**

Hologic, Inc.

250 Campus Drive

Marlborough, MA 01752 USA

[www.hologic.com](http://www.hologic.com)

Tel. (USA und Kanada): 1-888-PRETERM (1-888-773-8376)

Tel.: +1 (508) 263-2900

**EC/REP** Hologic UK Ltd.  
Link 10 Napier Way  
Crawley, West Sussex  
RH10 9RA  
UK  
Tel.: +44 (0) 1293 522 080